

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДЖЕКТАМОЛ ПЛЮС® 600 mg/ 20 mg/ 4 ml инжекционен разтвор

Парацетамол/лидокаиннов хидрохлорид

JECTAMOL PLUS® 600 mg/ 20 mg/ 4 ml solution for injection

Paracetamol/Lidocaine hydrochloride

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ:

Всяка ампула съдържа 600 mg парацетамол (paracetamol) и 20 mg лидокаиннов хидрохлорид (lidocaine hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

ДЖЕКТАМОЛ ПЛЮС® е показан за контролиране на болка по време на оперативна интервенция и по-специално в постоперативния период, както и при болка, дължаща се на неопластичен процес. **ДЖЕКТАМОЛ ПЛЮС®** се прилага и за симптоматично лечение на повишена температура при инфекциозни и/или злокачествени заболявания.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 12 год.: 600 mg, 4-6 пъти дневно.

Деца на възраст 6 - 12 год.: 300-600 mg, 3-4 пъти дневно.

Деца на възраст 1 - 6 год.: 125-250 mg, 3-4 пъти дневно.

4.3. Противопоказания

ДЖЕКТАМОЛ ПЛЮС® е противопоказан при пациенти с:

- Свръхчувствителност към парацетамол и/или лидокаин, или към някое от помощните вещества.
- В случаи на синусов (камерносинусен и синувентрикуларен) и интравентрикуларен блок.
- Анамнеза за спазми.
- Тежка степен на чернодробна или бъбречна недостатъчност.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ВНИМАНИЕ: Продуктът се прилага интрамускулно. **Интравенозното му приложение е противопоказано!** Този лекарствен продукт **не трябва да се прилага при пациенти, които приемат антиаритмични лекарства.**

ДЖЕКТАМОЛ ПЛЮС® трябва да се прилага с повишено внимание в следните случаи:

- Чернодробна, бъбречна или сърдечна недостатъчност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20110385</u>
Разрешение № <u>11-13775</u> / <u>21.06.2011</u>
Одобрение №



- Хроничен алкохолизъм
- Хронично недोхранване (ниски чернодробни глутатионови резерви)
- По време на бременност и кърмене
- Порфирия
- По време на антикоагулантна терапия (съществува риск от хематоми, както при всички лекарствени продукти за интрамускулно приложение)
- При деца под 6 годишна възраст

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие:

Парацетамол:

Холестирамин понижава абсорбцията на парацетамол, докато метоклопрамид и домперидон я повишават.

Едновременното приложение на лекарства, активиращи чернодробните ензими (като феноталбитал) или такива, които са хепатотоксични (като НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства, интерферони) може да повиши риска от чернодробно увреждане.

При пациенти, приемащи барбитурати, трициклически антидепресанти и алкохол може да се наблюдава забавен метаболизъм при високи дози парацетамол и удължено време на полуелиминиране на парацетамол.

Пробенацид може да редуцира бъбречната абсорбция и да увеличи плазмените нива на парацетамол

Едновременното приложение с перорални антикоагуланти може да повиши риска от кръвоизливи.

Парацетамол намалява бионаличността на ламотрижин, но клиничната значимост на този факт не е изяснена.

Предозиране, последвано от прием на алкохол може да увеличи хепатотоксичността на парацетамол.

Хроничното перорално приложение на антиепилептични лекарствени средства или стероидни контрацептиви засяга активността на чернодробните ензими и може да повлияе достигането на терапевтични нива в плазмата чрез увеличаване на first-pass метаболизма или елиминацията.

Лидокаин:

➤ Комбинирана терапия с циметидин или пропранолол може да повиши серумното ниво на лидокаин. Циметидин и пропранолол намаляват клирънса на лидокаин.

Лабораторни изследвания:

Парацетамол:

Парацетамол може да компрометира резултати на серумна урейна киселина, изработени по метода на фосфотунгстична киселина, както и резултати на серумна глюкоза по метода на оксидаза-хипероксидаза.

Лидокаин:

Интрамускулното приложение на лидокаин може да повиши серумните концентрации на креатинкиназа, както и на креатинфосфокиназа, поради което се изисква определяне на изоензими за диагностика на ОМИ (остър миокарден инфаркт).



4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Има ограничени клинични данни от интравенозното приложение на парацетамол. Въпреки това епидемиологични данни от пероралното му приложение в терапевтични дози показват, че не са наблюдавани нежелани ефекти по време на бременността, както и при плода/новороденото. Не са провеждани проучвания при животни за ембриотоксичност след интравенозно приложение на парацетамол. Въпреки това, проучванията след перорално приложение не показват ембриотоксичност.

Безопасността на лидокаин по време на бременността не е изяснена, поради което трябва да се прилага с повишено внимание.

По време на бременност, **ДЖЕКТАМОЛ ПЛЮС®** трябва да бъде прилаган само след внимателна преценка на рисковете спрямо ползите. В този случай дозата, както и продължителността на лечение трябва стриктно да се проследяват от лекуващия лекар.

Кърмене:

След перорално приложение, парацетамол се екскретира в малки количества в кърмата. Няма описани вредни ефекти.

Лидокаин се екскретира в кърмата, поради което е необходимо вземане на предпазни мерки.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

ДЖЕКТАМОЛ ПЛЮС® не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Парацетамол:

Почти не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции при препоръчаните дози.

Прилагането на големи дози или продължителното лечение може да предизвикат леки стомашни нарушения, хемолитична анемия, гранулоцитопения, метхемоглобинемия, кожни реакции, пруритус, треска, хипогликемия, възбудимост на ЦНС, сънливост и тромбоцитопенична пурпура.

Продължителното прилагане на високи дози може да доведе до нефропатия и рядко до панкреатит.

Описани са случаи на свръхчувствителност с прояви на пруритус, диспнеа и хипотония.

Лидокаин:

В терапевтични дози се описват случаи на виене на свят, объркване, халюцинации, спазми и диспнеа.

4.9. Предозиране

Парацетамол:



Предозирането може да бъде в резултат от случайно или преднамерено приложение на голямо количество парацетамол или в резултат от продължително прилагане на високи дози парацетамол. Последствията могат да бъдат изключително сериозни. Поемането на 10 до 15 g парацетамол от възрастен човек може да причини тежка хепатоцелуларна некроза и по-рядко бъбречна тубулна некроза.

Симптомите на свръхдозирание се установяват в първите 24 часа с тенденция да се задълбочават. Включват гадене, повръщане, изпотяване, летаргия и абдоминална болка. Чернодробните увреждания достигат своя максимум на 3-4 ден след предозирането и се наблюдават до 4-6 дни след това. Могат да доведат до чернодробна недостатъчност с енцефалопатия, кома и дори смърт. Могат да се наблюдават и ацидоза, мозъчен оток, кръвоизлив, хипогликемия, хипотония, инфекции, бъбречна недостатъчност.

Лабораторните находки включват хипертрансаемия, хипербилирубинемия и удължено протромбиново време, което е достоверен индикатор за чернодробната функция и е добре да се мониторира.

Остра бъбречна недостатъчност и остра тубулна некроза на бъбреците може да се наблюдава и при липса на чернодробна недостатъчност.

Други симптоми на предозиране с парацетамол включват миокардни нарушения и панкреатит.

Вероятността за токсичен ефект на парацетамола се увеличава при хроничен алкохолизъм, при пациенти, приемащи лекарства - активатори на чернодробните ензими, както и при хронично недохранване.

Токсичността на парацетамола се дължи на продукцията на един от метаболитите му - N-ацетил-p-бензоквинонемия (NABQI), който напълно се неутрализира чрез конюгиране с глутатион и се екскретира под формата на меркаптопурин и цистеинови конюгати. В резултат от предозиране с парацетамол, тъканните глутатионові депа се изпразват и това се последва от наличие на свободен NABQI, който се натрупва и се свързва със сулфхидрилните групи в хепатоцитите, а това води до тяхната деструкция.

Субстанции като ацетилцистеин и метионин, способни да попълнят изпразнените глутатионові депа се използват като антидоти в случаи на предозиране с парацетамол.

Решаващо за терапията при предозиране е да се действа бързо. Това налага постъпване на пациента в болнично заведение.

Полезно би било извършване на стомашна промивка в първите 2 часа от поглъщането на лекарството с цел отстраняване на остатъци от него. Може да се използва активен въглен за намаляване на гастроинтестиналната абсорбция.

Необходими са допълнителни мерки.

Необходимо е незабавно стартиране на антидот. Продължителността на терапията се определя в зависимост от това дали погълнатото количество надвишава 125 mg/kg телесно тегло за възрастни и 200 mg/kg телесно тегло за деца, както и от моментните плазмени нива на парацетамол.

Плазмените нива на парацетамол трябва да се измерват след 4-я час от поглъщането и най-дълго до 16-я час.

Плазмените нива на парацетамол за конкретния пациент се сравняват със стандартни криви на номограма на Румак Матю, които изразяват концентрацията на парацетамол в плазмата на всеки час след поглъщането.

Апликацията на антидот е необходима, ако нивата при пациента са над критичните.



Обичайно се смята, че предозиране с парацетамол в еднократна доза, надвишаваща 10 g води до клинично хепатоцелуларно увреждане. Летални увреждания, в повечето случаи, се предизвикват след прием на повече от 25 g.

Плазмената концентрация на парацетамол корелира с тежестта на хепаталното увреждане. Концентрация над $300 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ 4 часа след предозирането е индикация за тежко увреждане.

Обаче се смята, че при концентрация на парацетамол под $150 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ е малко вероятно да се предизвика хепатално увреждане.

Ацетилцистеин се прилага както перорално, така и интравенозно. Въпреки, че е известно, че приложението му е най-ефективно до 8-я час от поглъщането, неговото приложение, дори и ако са минали 24 часа от предозирането е задължително. Първоначалната доза ацетилцистеин е 150 mg/kg телесно тегло, разтворен в 200 cm^3 глюкоза 5% разтвор, приложена интравенозно в продължение на 15-20 мин., последвана от интравенозна инфузия в концентрация 50 mg/kg телесна маса в 500 cm^3 глюкоза 5% разтвор през следващите 4 часа и след това 100 mg/kg телесно тегло в 1000 cm^3 глюкоза 5% разтвор за 16 часа. Общото време за приложението му е 20 часа. При наличие на анафилактична реакция се препоръчва употреба на антихистамини, като е възможно да продължи инфузията на ацетилцистеин „с по-бавна капка”.

Ацетилцистеин се прилага перорално с начална доза 140 mg/kg , последвана от 70 mg/kg на всеки 4 часа до 17 пъти.

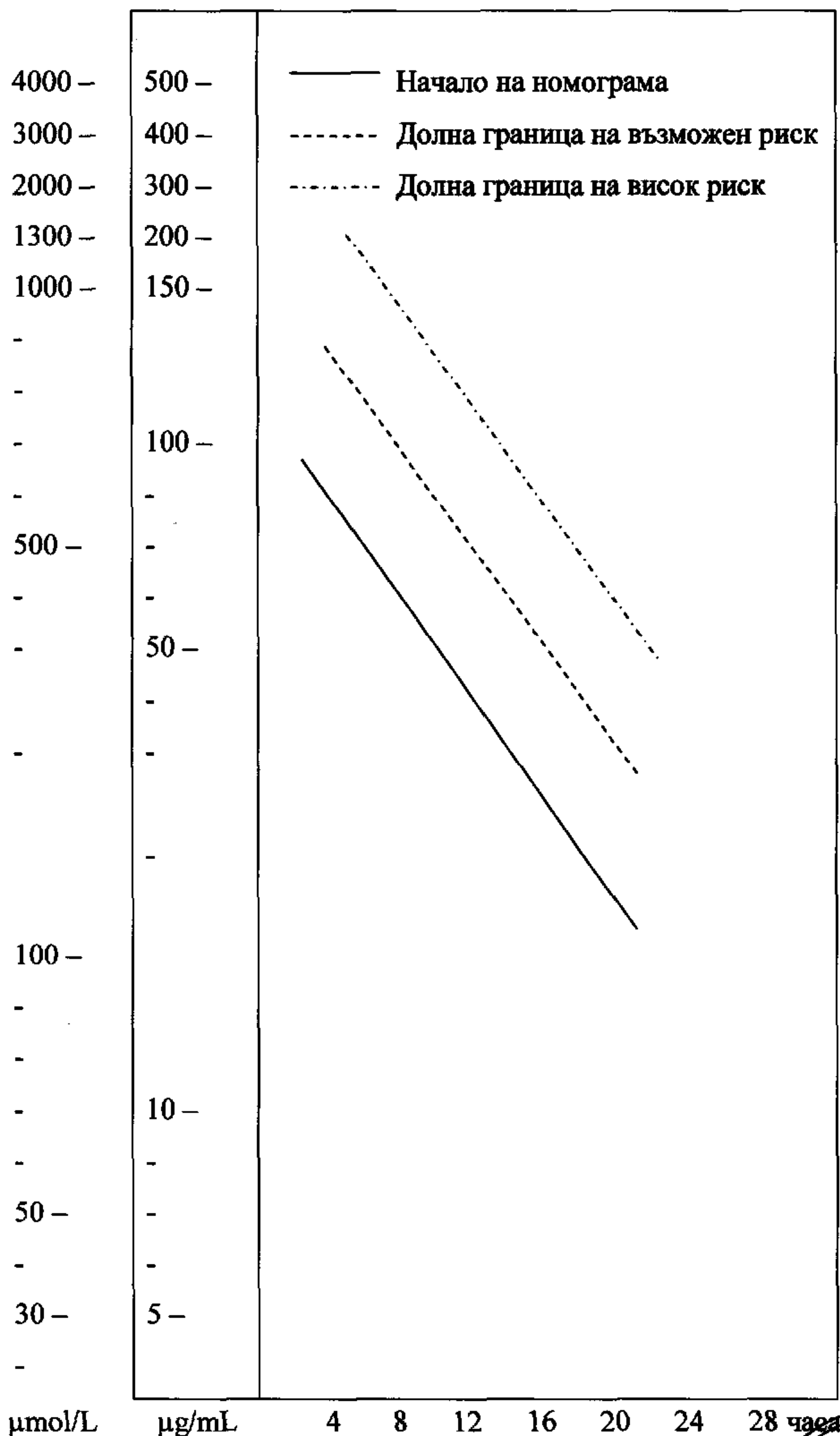
Метионин трябва да се прилага в последните 10 часа след предозирането, в противен случай му се намалява ефекта. Прилагат се 2,5 g перорално 4 пъти на всеки 4 часа.

Приложението на антидот се преустановява, в случай че се установят нива на парацетамол под критичните.

В случай, че апликацията на антидот се окаже неуспешна, влиза в съображение чернодробна трансплантация.



Фиг. 1. Плазмена концентрация на парацетамол



НОМОГРАМА НА РУМАК МАТЮ за определяне риска от хепатоцелуларно увреждане според плазмената концентрация на парацетамол. Прилага се само за еднократна дневна доза на парацетамол. За пациенти, попадащи във високорисковата област, рискът от хепатит започва от продължителната линия.



Лидокаин:

Високата плазмена концентрация на лидокаин ($> 9 \mu\text{g/ml}$) може да провокира сериозни реакции, в частност гърчове. Може да се получи мускулен тремор, загуба на съзнание, кома, сърдечносъдови нарушения и подтискане на дишането.

Високата плазмена концентрация на лидокаин при пациенти с проводни нарушения на сърцето може да предизвика понижаване на кръвното налягане, аритмия, блокиране на сърдечната дейност с брадикардия, водещо до спиране на сърцето.

При пациенти под обща анестезия, не се наблюдават признаци на обща токсичност с централна етиология или гърчове. При тези пациенти като начална проява на токсичен ефект на лидокаин се отбелязва подтискане на сърдечносъдовата система.

- Проявата на тежки реакции изисква незабавно прекратяване на терапията и спешна медицинска интервенция. Абсолютно е необходимо да се осигури проходимост на дихателните пътища и достатъчна белодробна вентилация.
- За купиране на гърчовете се прилагат интравенозно ниски дози диазепам или барбитурати с много бързо действие (като напр. тиопентал или тиамилал) или дори пентобарбитал или секобарбитал. Ако се касае за пациент под обща анестезия е удачно интравенозно приложение на сукцинилхолин.
- В случай на циркулаторен срив се препоръчва интравенозно вливане на течности или вазопресорни субстанции като ефедрин или метараминол.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: аналгетик и антипиретик, АТС код: N02BE51

Парацетамолът има аналгетичен и антипиретичен ефект подобен на ацетилсалициловата киселина и слабо противовъзпалително действие. Парацетамолът е инхибитор на простагландиновата синтеза, въпреки доказано по-голямата ефективност срещу ензимите на ЦНС, в сравнение с ензимите на периферната НС. Еднократна или многократна доза не повлиява сърдечносъдовата и дихателната функция. Не предизвиква стомашно дразнене подобно на салицилатите и оказва слабо въздействие върху броя на тромбоцитите.

Лидокаинът действа чрез повлияване електричния потенциал на клетъчната мембрана. Той променя пропускливостта $\square$ за натриеви йони, с което се забавя инверсията на електричния заряд и това води до невъзможност за създаване на акционен потенциал. По този начин се създава обратимо блокиране на нервния импулс, изразяващо се във временна локална загуба на чувствителността за болка.

Лидокаинът химически принадлежи към групата на аминокетони и се разглежда като локален анестетик със средно дълъг ефект. Ефектът започва веднага и трае от 90 до 200 мин.

Другите фармакологични свойства на лидокаина (при системно приложение) се дължат на неговото наличие в нервноклетъчната мембрана във фазата на стимулация и варират в зависимост от неговата концентрация.



5.2. Фармакокинетични свойства

ПАРАЦЕТАМОЛ:

Абсорбция

След перорален прием, парацетамолът се абсорбира бързо. Максимална плазмена концентрация се достига 10-60 мин след приема.

Разпределение

Парацетамолът се разпределя бързо в повечето тъкани. Концентрациите му в кръвта, плазмата и слонката са сравними. Парацетамолът преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата. Свързването му с плазмените протеини е незначително.

Метаболизъм

Парацетамолът се метаболизира основно в черния дроб.

Двата основни пътя на метаболизиране са конюгиране, в резултат, на което се образуват от една страна глюкорониди, а от друга - сулфати. Екскретира се с урината основно под формата на глюкорониди и сулфатни конюгати.

Вторият метаболитен път се насища по-бързо при дози надвишаващи терапевтичните. Малко количество се метаболизира посредством многофункционалните чернодробни и бъбречни оксидазни системи до хидроксилацияния метаболит N-ацетил-p-бензоквинонемин(NABQI), който е токсичен за клетките, но при употреба на дози под препоръчваните, се инактивира от глутатион и се отделя конюгиран с меркаптопурин и цистеин.

Екскреция

Парацетамол основно се екскретира с урината. 90% от погълнатата перорално доза се елиминира чрез бъбреците през първите 24 часа под формата на конюгати на глюкоронова киселина (глюкорониди 60-80%) или сулфатни конюгати (20-30%). По-малко от 5% се отделят като неметаболизиран парацетамол.

Времето на полуелиминиране е около 2 часа.

Специални групи пациенти

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

Елиминирането на парацетамол и неговите метаболити е забавено при креатининов клирънс < 10ml/min.

Пациенти с чернодробна недостатъчност:

По данни от последни проучвания метаболизмът на парацетамол не се променя при чернодробна недостатъчност.

Пациенти в напреднала възраст

Свързването с плазмените протеини не се променя при възрастни пациенти.

ЛИДОКАИНОВ ХИДРОХЛОРИД

Абсорбция

При интрамускулно приложение лидокаинът има постепенно нарастваща плазмена концентрация. Прилагането в делтоидния мускул на 100% лидокаин доза 6 mg/kg достига за 120 мин терапевтична концентрация надвишаваща



стойности от 1,5µg/ml. Абсорбцията зависи от вида на мускула, където се инжектира. Например абсорбцията след приложение в глутеалния мускул е по-ниска в сравнение с делтоидния.

Разпределение

Лидокаинът се натрупва основно в слезката, белите дробове и бъбреците. Има по-висок афинитет към плазмата отколкото към еритроцитите, с което се обяснява по-ниската му концентрация в кръвта в сравнение с плазмата. Обемът на разпределение е 1,32 l/kg. Процентът на свързаният в плазмата лидокаин е приблизително 65%.

Метаболизъм

95-97% от лидокаина се метаболизира в черния дроб. През първия етап от метаболизирането му се реализират два процеса на диетилиране, в резултат на което се получават два активни метаболита: моноетилглицин ксилидат и след него – глицилксилидат.

Екскреция

Амидът, свързан със субстанцията е хидролизиран и образува ксилидин. Той е хидроксилиран в пара(p-) позиция и се отделя чрез урината. Клирънсът е приблизително 10 mg/min/kg. Поради интензивния чернодробен метаболизъм, отделянето на лидокаина може да бъде забавено в някои патологични и непатологични случаи (b-инхибитори, епинефрин, циметидин), при които е налице намалена чернодробна циркулация или чернодробна недостатъчност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Наличните неклинични данни не показват наличие на по-специфични рискове за хора, различни от тези, включени в кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

- ❖ динатриев едетат
- ❖ натриев метабисулфит
- ❖ динатриев фосфат додекахидрат
- ❖ етанол
- ❖ глицерол формал
- ❖ вода за инжекции

6.2. Несъвместимости:

Неприложимо.

6.3. Срок на годност:

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25° C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.



- 6.5. **Данни за опаковката**
Картонена кутия, съдържаща 3 ампули от кафяво стъкло с обем 4 ml в блистер и една листовка за пациента.
- 6.6. **Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.
7. **Притежател на разрешението за употреба**
PHOS PHARMA LTD
18 Evagora Papachristoforou Str. Petoussis Building, 3rd Floor,
3030 Limassol
Кипър
тел.: 00 357 25 342 222
факс: 00 357 25 342 888
e-mail: gp_c@spidernet.com.cy
8. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
9. **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

(ДД/ММ/ГГГГ)
10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

(ММ/ГГГГ)

